

Immunglobulin szubsztitúció primer immunhiányos állapotokban

Dr. Onozó Beáta

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi
Központ, Szeged

Mit nevezünk immundefektusnak?

A szervezet védekező mechanizmusainak olyan gyengeségét, amelynek során képtelen megvédeni a szervezetet a külső ágensekkel szemben úgy, hogy közben az önmagával szembeni toleranciát is megőrizze.

Az immundefektusok incidenciája az elmúlt időszakban növekedett. Tíz éve minden 50 000 emberből egyet érintett, ugyanakkor napjainkban minden ezredik ember a természetes vagy az adaptív immunfunkciókat érintő betegségben szenved. Ennek egyik magyarázata az immunbiológia és a tőle ma már elválaszthatatlan genetika fejlődése. A szervezetben lejátszódó immunológiai folyamatok megismerése révén lehetővé vált olyan kórképek diagnosztizálása, amelyek csak bizonyos fertőzésekkel szembeni érzékenységre hajlamosítanak.

Az X-hez kötött lymphoproliferatív betegség, amely fulmináns mononucleosis infectiosa képében jelentkezhet. Az IL-1 receptor-associálta kináz 4 defektus (IRAK-defektus) *Pneumococcus* fertőzésekre hajlamosít. Az IL-12-IFN- γ útvonalat érintő defektusok *Salmonella* speciestek okozta fertőzésekre teszi érzékennyé a beteget.

Az autoimmunitás és a tolerancia fogalma is előtérbe került. Az elmúlt 10 évben kettő olyan, a mendeli öröklődés szabályait mutató betegséget fedeztek fel, amelyek a szervezet önmagával szembeni tolerancia elvesztését eredményezik. Az autoimmun polyendokrinopátia-kandidiázis-eckodermális disztrófia (APECED) hátterében egy, a saját antigénnel szembeni toleranciát elősegítő transzkripciós faktor génjének

mutációja áll. Az Immunodizreguláció-Poliendokrinopátia-Enteropátia-X-linked (IPEX) szintén az elmúlt néhány évben megismert szindróma, a regulátoros T-sejtekben expresszáldó FoxP3 transzkripciós faktor génmutációja következtében alakul ki.

WHO klasszifikáció

A primer immundefektusok klasszikus WHO által elfogadott osztályozása az újonnan felfedezett betegések ismeretében már kissé elavultnak tűnik, azonban az általános gyermekgyógyászok számára jól követhető.

A primer immunhiányok osztályozása és megoszlása a *European Society for Immunodeficiency* adatai szerint:

- | | |
|-----------------------|-----|
| ○ B-sejt defektus | 64% |
| ○ T-sejt/kombinált ID | 20% |
| ○ Komplement hiány | 4% |
| ○ Fagocita defektus | 9% |
| ○ Egyéb | 3% |

Mikor gyanakodjunk immundefektusra?

- Évente 8 vagy több otitis media előfordulása
- Kettőnél több sinusitis acuta évente
- 2 hónapnál hosszabb ideig tartó antibiotikum kúra
- 2 < pneumonia/év
- Növekedésbeli elmaradás
- Visszatérő bőrinfekciók, tályogok
- Gombafertőzés 1 éves kor után
- Parenterális antibiotikum kezelés
- 2 < mély szöveti infekció, szokatlan fertőzés
- Pozitív családi anamnézis

Immunológiai „screening” vizsgálatok humorális immundefektus gyanúja esetén

Vérkép

Lymphocyta szám, Flow-cytometria

Abszolút neutrophil szám

Thrombocyta szám (Wiskott-Aldrich szindróma)

We

Szérum IgA, IgG és IgM

Specifikus ellenanyag titer és antitest válasz:

tetanus, diphtheria,

2 éves kor után H. influenzae, and S. pneumoniae

Mikor indikált immunglobulin szubsztitúció?

Immunglobulin szubsztitúciót kezelést a rutin orvosi gyakorlatban elsődlegesen a B-sejtek funkcióját érintő kórképek igénylik. Ezen kórképeket humorális immunhiánynak is nevezzük. A humorális immunhiány vagy B-sejt defektus vagy antitest-hiánnyal járó szindrómák lényege az, hogy a beteg immunglobulin képzése a B-sejtek funkciózavara, érése következtében nem megfelelő. Klasszikus példa az *X-hez kötött hypogammaglobulinaemia*, ahol a btk gén defektusa következtében a pre B-sejtek képtelenek érett B sejtekké alakulni, ily módon antigén stimulusra a plazmasejtekké differenciálódás elmarad és az immunglobulin képzés is elégtelenné válik.

A leggyakrabban előforduló antitest-hiánnyal járó kórképek

1. A *szelektív IgA hiány* a leggyakoribb humorális immundefektus. Minden négyszázadik-ötszázadik embert érinti. Az esetek többségében aszimptomás, de atópiás és autoimmun betegségek, cöliákia gyakrabban fordulnak elő az érintettekben.

Immunglobulin szubsztitúciót akkor igényel, ha az IgA-hiány mellett az IgG2 vagy IgG4 szubtypus is hiányzik, illetve a specifikus antitest-hiánnyal jár. (Például polysaccharid antigénstruktúrát tartalmazó tesztvakcinációt követően nem megfelelő az antitestválasz)

Fontos kiemelni, hogy későbbi életkorokban a szelektív IgA-hiány közönséges variábilis immundefektussá transzformálódhat, amely viszont reguláris immunglobulin szubsztitúciót kíván. Ezen transzformáció pontos patomechanizmusa nem ismert.

2. A második leggyakoribb a *közönséges variábilis immunhiány*, amelyben az immunglobulin izotípusok szintje csökkent, de nem olyan mértékben, mint a klasszikus X-hez kötött (Bruton típusú) agammaglobulinémiával. Későbbi életkorban alakul ki, valamint fontos különbség, hogy ebben a kórképben vannak érett B-sejtek, ellentétben az X-hez kötött agammaglobulinémiával.

3. Az *átmeneti immunhiány*, ahogy a nevében is benne van, átmeneti, az immunrendszer késleltetett érésének következtében alakul ki. Megoszlanak a vélemények az immunglobulin- szubsztitúció alkalmazásával kapcsolatban ezen állapotban. Klinikánkon az antitesthiányra jellemző recidíváló fertőzések kapcsán alkalmazunk rendszeres intravénás immunglobulin (IVIG) kezelést

4. A *specifikus antitesthiányban* a szérum immunglobulin izotípus szintek a korszpecifikus referenciatartományon belül helyezkednek el, azonban bizonyos antigénekre adott immunválasz nem elégséges. Ilyenkor a tesztvakcináció során nem észlelünk megfelelő specifikus antitest emelkedést.

5. Az *X-hez kötött agammaglobulinaemia* az egyik legkorábban felismert immundefektus. A patomechanizmus hátterét már említettük. 3-4 hónapos korban már felfedezhető, amikor a maternális immunglobulin szint lecsökken, a beteg azonban nem képes saját immunglobulin termelésre. Korai recidíváló pneumonia, otitis, recidíváló hasmenés, később sinusitis hívhatja fel a figyelmet a kórképre. Leggyakrabban az extracellulárisan elhelyezkedő patogének (*Str. Pneumoniae*, *Haemophilus infl.*, *Moraxella catarrhalis*, *Giardia lamblia*) az infekciót okozó ágensek. Rendszeres és élethosszig tartó IVIG kezelést igényel.

Az immunrendszer összetettsége következtében antitesthiány nem kizárólag a humorális immundefektusokban alakulhat ki, hanem a sejtes immunitás zavara esetén is. Például *súlyos kombinált immunhiányok* bizonyos típusaiban a T-sejtek gamma láncát érintő defektusokban a T-sejt aktiváció hiánya következtében a B-sejtek funkciója sem lesz megfelelő.

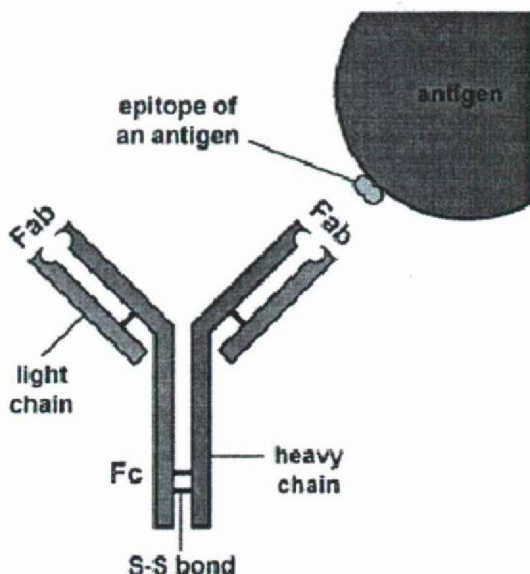
A *hyper IgM szindróma* leggyakoribb típusában, amely szintén X kromoszómához kötött, az aktivált T-sejtek felszínén megjelenő CD40 ligand hiányzik. A CD40 ligand elengedhetetlen a B-sejtek affinitáséréséhez. Ezért a beteg IgM immunglobulin izotípus szintje emelkedett lesz, azonban IgG-t nem tudunk mérni.

Az IVIG hatásmechanizmusa primer immunhiányos állapotokban

Az IVIG hatásmechanizmusában az immunglobulin molekula mindkét része fontos szerepet játszik. Az Fab régió kapcsolódik az antigénhez. Ez a kórokozó neutralizációja szempontjából fontos.

A molekula Fc régiója a granulociták, makrofágok Fc receptorán keresztül az opsonizációt és így az antigén, kórokozó eliminációját, fagocitálását segíti elő.

Emellett az IVIG közvetlen hatást gyakorol a citokintermelésre, az IL-1 receptor upregulálására, szuperantigének modulálására. Mindezen hatások mellett az IVIG legfőbb hatása a hiányzó ellenanyagok pótlása.



Az immunglobulin szerkezete

Immunglobulin szubsztitúció gyakorlati vonatkozásai

Az IVIG szubsztitúció megkezdése előtt a beteg klinikai állapotát, az infekciók frekvenciáját és a laboratóriumi értékeket együttesen kell értékelni. Különböző szerzők különböző szérum immunglobulin értékek esetén tartják indokoltnak a kezelés beindítását.

Általánosan elfogadott az a vélemény, hogy IVIG szubsztitúció akkor indokolt, ha az immunglobulin- termelés zavara miatt a fertőzésekkel szembeni fogékonyság fokozott és ez klinikai tünetekben is megnyilvánul.

Különböző készítmények felezési ideje változó, általában 18-25 nap. A folyamatos szubsztitúcióra szoruló betegeket általában 4 hetente kezelni kell, de előfordul, hogy az egyéni katabolizmus különbségek miatt ritkább időközökben adjuk az infúziókat. Mindezek ismeretében általánosságban elmondható, hogy a kezelést individuálisan, egyénileg kell beállítani. Az ajánlott dózis: 200-800 mg /tskg 3-4 hetente. Cél az 5 g/l feletti völgykoncentráció – azaz a következő kezelés előtti szérum IgG koncentráció – elérése. Ezen IgG koncentráció mellett várjuk az infekciók frekvenciájának csökkenését.

Javasolt az intézeti körülmények közötti alkalmazás. Különös gondosság szükséges az első alkalommal adott infúzió során, hiszen a nagy

mennyiségű ellenanyag bevitele immunkomplexek képződését, következményesen pedig komplementaktivációt eredményezhet. Magyarországon az intravénás alkalmazást helyezzük előtérbe a szubkután alkalmazással szemben LASSÚ infúzióban. Anafilaxia ritkán fordul elő, ennek előfordulása esetén az infúzió felfüggesztendő.

IVIG adását követően 3 hónapig a beteg élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinával nem oltatható, mert a bevitt antitestek csökkentik az oltás hatékonyságát.

Összefoglalás

A humorális immundefektusok ma elérhető oki terápiája az IgG tartalmú készítmények rendszeres szubsztitúciója. A humorális immunhiányban szenvedő betegek felismerése az alapellátásban dolgozó orvosok tájékozottságát és éberségét igényli. A pontos diagnózis felállítása és a szubsztitúciós kezelés beállítása immunológiai centrum feladata. A szubsztitúciós kezelés elmaradása vagy inefektív alkalmazása következtében késői szövődményként bronchiectasia alakulhat ki.

Ajánlott irodalom:

1. Casanova et al: From idiopathic infectious diseases to novel primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2005 Aug;116(2):426-30
2. Maródi L.:Intravénás immunglobulin prophylaxis és terápia. Medicina 1997.
3. Notarangelo et al.: Immunodeficiencies with autoimmune consequences. Adv Immunol. 2006;89:321-70
4. www.jmfworld.com